

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-200950

⑬ Int. Cl.⁴ 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 昭和61年(1986)9月5日
 C 07 C 103/50 8519-4H
 A 61 K 31/16 A A F 7330-4C
 C 07 C 103/76 7419-4H
 C 07 K 6/04 6464-4H
 // A 61 K 37/02 7138-4C 審査請求 未請求 発明の数 3 (全13頁)

⑮ 発明の名称 アミノ酸誘導体抗癌薬剤

⑯ 特 願 昭61-31742

⑰ 出 願 昭61(1986)2月15日

優先権主張 ⑱ 1985年2月15日 ⑲ 米国(US) ⑳ 702195

㉑ 発 明 者 ハロルド・エル・コーン アメリカ合衆国テキサス、ヒューストン、ラトマ・ドライ
 ン 3735番
 ㉒ 発 明 者 ダーレル・ワトソン アメリカ合衆国テキサス、ベルトン、ノース・パール
 801番
 ㉓ 出 願 人 リサーチ・コーポレイション アメリカ合衆国ニューヨーク、ニューヨーク、ブロードウ
 エイ 25、スイート 853
 ㉔ 代 理 人 弁理士 青 山 葆 外1名

明細書の添付(内容に変更なし)

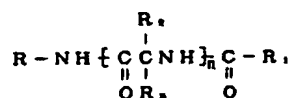
明 細 書

1. 発明の名称

アミノ酸誘導体抗癌薬剤

2. 特許請求の範囲

1. 式:



[式中、RおよびR₁は、各々独立して少なくとも1つの電子吸引基若しくは少なくとも1つの電子供与基で置換されたまたは置換されない低級アルキル、アリール低級アルキルまたはフェニル、

R₂およびR₃は、各々独立して水素、または少なくとも1つの電子吸引基若しくは少なくとも1つの電子供与基で置換されたまたは置換されない低級アルキル、アリール低級アルキルまたはフェニル、および

nは1~4を意味する。]

で示される化合物またはその医薬上許容される塩。

2. R、R₁、R₂およびR₃が各々独立してメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、1-ブチル、ベンジル、フェネチル、フェンプロピル、フェンイソプロピル、フェンブチル、ジフェニルメチル、1,1-ジフェニルエチルまたは1,2-ジフェニルエチルである前記第1項記載の化合物。

3. 電子吸引基がハロゲン、ニトロ、アシル、カルボキシル、カルボアルコキシ、カルボキシアミド、シアノ、チオール、スルフィド、ジスルフィド、ヘテロ環またはグアニジンである前記第1項または第2項記載の化合物。

4. 電子供与基がアルコキシ、アルキル、アミノまたはフェノキシである前記第1項または第2項記載の化合物。

5. Rがベンジル、R₁がメチル、R₂が水素、R₃がメチルおよびnが1である前記第1項または第2項記載の化合物。

6. N-アセチル-アラニン-N'-ベンジル

アミドである前記第1項記載の化合物。

7. Rがベンジル、R₁がメチル、R₂が水素、R₃がフェニルおよびnが1である前記第1項または第2項記載の化合物。

8. N-アセチル、フェニルグリシン-N'-ベンジルアミドである前記第1項記載の化合物。

9. Rがベンジル、R₁がメチル、R₂およびR₃が水素およびnが1である前記第1項または第2項記載の化合物。

10. N-アセチル-グリシン-N'-ベンジルアミドである前記第1項記載の化合物。

11. Rがベンジル、R₁がメチル、R₂が水素、R₃がイソプロピルおよびnが1である前記第1項または第2項記載の化合物。

12. N-アセチル-バリン-N'-ベンジルアミドである前記第1項記載の化合物。

13. Rがベンジル、R₁がイ-ブチル、R₂が水素、R₃がメチルおよびnが1である前記第1項または第2項記載の化合物。

14. N-イ-ブチル-アセチル-アラニン-

ラセミ体形である前記第1~20項の1つに記載の化合物。

22. 式:



[式中、RおよびR₂は、各々独立して少なくとも1つの電子吸引基若しくは少なくとも1つの電子供与基で置換されたまたは置換されない低級アルキル、アリール低級アルキルまたはフェニル、

R₁およびR₃は、各々独立して水素、または少なくとも1つの電子吸引基若しくは少なくとも1つの電子供与基で置換されたまたは置換されない低級アルキル、アリール低級アルキルまたはフェニル、および

nは1~4を意味する。]

で示される化合物および医薬上許容される担体を含有する抗癌剤組成物。

N'-ベンジルアミドである前記第1項記載の化合物。

15. Rがベンジル、R₁がメチル、R₂が水素、R₃がメチオニンおよびnが1である前記第1項または第2項記載の化合物。

16. N-アセチル-メチオニン-N'-ベンジルアミドである前記第1項記載の化合物。

17. Rがフルオロベンジル、R₁がメチル、R₂が水素、R₃がメチルおよびnが1である前記第1項または第2項記載の化合物。

18. N-アセチル-アニリン-N'-3-フルオロベンジルアミドである前記第1項記載の化合物。

19. Rがメトキシベンジル、R₁がメチル、R₂が水素、R₃がメチルおよびnが1である前記第1項または第2項記載の化合物。

20. N-アセチル-アニリン-N'-3-メトキシベンジルアミドである前記第1項記載の化合物。

21. D-異性体、L-異性体またはD、L-

23. 約5~約1000mgの該化合物を含有する単位投与形である前記第22項記載の組成物。

24. R、R₁、R₂およびR₃が各々独立してメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、イ-ブチル、ベンジル、フェニル、フェンプロピル、フェンイソプロピル、フェンブチル、ジフェニルメチル、1,1-ジフェニルエチルまたは1,2-ジフェニルエチルである前記第22項記載の組成物。

25. 電子吸引基がハロゲン、ニトロ、アシル、カルボキシル、カルボアルコキシ、カルボキシアミド、シアノ、チオール、スルフィド、ジスルフィド、ヘテロ環またはグアニジンである前記第22~24項の1つに記載の組成物。

26. 電子供与基がアルコキシ、アルキル、アミノまたはフェノキシである前記第22~24項の1つに記載の組成物。

27. Rがベンジル、R₁がメチル、R₂が水素、R₃がメチルおよびnが1である前記第22~24項の1つに記載の組成物。

28. 該化合物がN-アセチル-アラニン-D'-ベンジルアミドである前記第22~24項の1つに記載の組成物。

29. Rがベンジル、R₁がメチル、R₂が水素、R₃がフェニルおよびnが1である前記第22~24項の1つに記載の組成物。

30. 該化合物がN-アセチル、フェニルグリシン-N'-ベンジルアミドである前記第22~24項の1つに記載の組成物。

31. Rがベンジル、R₁がメチル、R₂およびR₃が水素およびnが1である前記第22~24項の1つに記載の組成物。

32. 該化合物がN-アセチル-グリシン-D'-ベンジルアミドである前記第22~24項の1つに記載の組成物。

33. Rがベンジル、R₁がメチル、R₂が水素、R₃がイソプロピルおよびnが1である前記第22~24項の1つに記載の組成物。

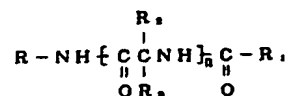
34. 該化合物がN-アセチル-バリン-N'-ベンジルアミドである前記第22~24項の1

R₂が水素、R₃がメチルおよびnが1である前記第22~24項の1つに記載の組成物。

42. 該化合物がN-アセチル-アニリン-D'-3-メトキシベンジルアミドである前記第22~24項の1つに記載の組成物。

43. 該化合物がD-異性体、L-異性体またはD,L-ラセミ体形である前記第22~42項の1つに記載の組成物。

44. 有効量の式:



(式中、RおよびR₁は、各々独立して少なくとも1つの電子吸引基若しくは少なくとも1つの電子供与基で置換されたまたは置換されない低級アルキル、アリール低級アルキルまたはフェニル、

R₂およびR₃は、各々独立して水素、または少なくとも1つの電子吸引基若しくは少なくとも1

つに記載の組成物。

35. Rがベンジル、R₁がイソブチル、R₂が水素、R₃がメチルおよびnが1である前記第22~24項の1つに記載の組成物。

36. 該化合物がN-イソブチル-アセチル-アラニン-N'-ベンジルアミドである前記第22~24項の1つに記載の組成物。

37. Rがベンジル、R₁がメチル、R₂が水素、R₃がメチオニンおよびnが1である前記第22~24項の1つに記載の組成物。

38. 該化合物がN-アセチル-メチオニン-N'-ベンジルアミドである前記第22~24項の1つに記載の組成物。

39. Rがフルオロベンジル、R₁がメチル、R₂が水素、R₃がメチルおよびnが1である前記第22~24項の1つに記載の組成物。

40. 該化合物がN-アセチル-アニリン-D'-3-フルオロベンジルアミドである前記第22~24項の1つに記載の組成物。

41. Rがメトキシベンジル、R₁がメチル、

つの電子供与基で置換されたまたは置換されない低級アルキル、アリール低級アルキルまたはフェニル、および

nは1~4を意味する。)

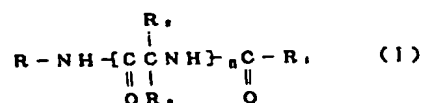
で示される化合物またはその医薬上許容される塩を投与することを特徴とするてんかん、神経症性不安、精神病、不眠症または関連神経性疾患の治療法。

45. 該化合物を1日当たり、約10~約100mg/体重1kg投与する前記第44項記載の治療法。

3. 発明の詳細な説明

発明の分野

本発明はてんかんおよび他の中枢神経系の疾患の治療に有用な化合物に関する。さらに詳しくは本発明の化合物は式:



(式中、RおよびR₁は、各々独立して非置換また

は少なくとも一つの置換基で置換された低級アルキル、アリール低級アルキルまたはフェニル、

R_2 および R_3 は、各々独立して非置換または少なくとも一つの置換基で置換された低級アルキル、アリール低級アルキルまたはフェニル、または水素、

n は1~4を意味する。]

で示される保護アミノ酸誘導体として特徴付けることができる。

発明の背景

抗痙攣剤の主な用途は、関連中枢神経系疾患またはてんかんに関連した発作の制御および予防にある。てんかんは脳における発作的で過剰の神経分泌物によって生じた多くのタイプの再発性発作である。2つの主な一般的な発作は小発作(これは、痙攣を伴うことのないミオクローヌス反射、無動発作、意識の喪失に関連する)と、大発作(これは、それ自体意識の喪失を伴う一連の連続的な発作および痙攣を示す)である。

かかる疾患の主な治療は長期間で一定の抗痙攣

神経性疾患の治療に有用なエステル化ジアセピン誘導体を開示している。米国特許第3887543号(ナカニシら(Nakanishi et al.))は抗痙攣活性および他の抑制活性をも有するチエノ[2,3-e][1,4]ジアセピン化合物を開示する。米国特許第4209516号(ヘッケンドルら(Heckendorn, et al.))は抗痙攣活性を示す、てんかん、および緊張および内的興奮の治療に有用なトリアゾール誘導体に言及している。最後に、米国特許第4372974号(フィシュら(Fish et al.))はカルボン酸と第一級アミノが3つまたは4つの単位によって分離された脂肪族アミノ酸化合物を開示している。酸性pH範囲におけるこれらの化合物の投与は痙攣疾患の治療に有用であり、また不安寛解剤および鎮静剤特性を示す。

不幸にも、多くの有用な薬剤があるにもかかわらず、てんかんまたは関連疾患を有する有意な割合の人々は満足に治療されていない。さらに、現在利用されている薬剤は、全て総合的な発作の制御を達成することができなく、その大部分は悪影

剤の投与である。使用されている多くの薬剤は弱酸であり、これは中枢神経系のニューロン、グリア細胞またはその両方に作用するものと考えられている。これらの化合物の多くは少なくとも一つのアミド単位および一つ以上のベンゼン環(これらは環式構造の一部またはフェニル基として存在する)の存在によって特徴付けられる。

多くの関心が抗痙攣剤の開発に注がれ、今日では多くのかかる薬剤がよく知られている。たとえば、フェニトインのようなヒグロチンは発作全般および全てのタイプの部分的な発作の制御に有用である。トリメタジオンおよびパラメタジオンのようなオキサゾリジンジオンは非痙攣性発作の治療に用いられている。フェナセミド、すなわちフェニルアセチルウレアは今日使用されている最もよく知られた抗痙攣剤の一つであるが、近年、多くの関心がジアセピンおよびピペラジンの研究に向けられている。例えば、米国特許第4002764号および第4178378号(オールゲイヤーら(Allgeier, et al.))はてんかんおよび他の

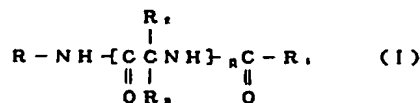
影響を与える副作用を示す。現在の治療法ではこれらの衰弱する病気の「発作制御」がうまくいかないことは明白である。

したがって、本発明の一つの目的は抗痙攣活性を示す新規な化合物を提供することである。

本発明の別の目的はてんかんおよび他の中枢神経系疾患の治療に有用な医薬組成物を提供することである。

さらに、本発明の目的はてんかんおよび関連する痙攣性疾患の治療法を提供することである。

これらのおよび他の目的は本明細書では以下の式で示される化合物を提供することで達成される。式:



式中、 R および R_1 は、各々独立して非置換または少なくとも一つの置換基で置換された低級アルキル、アリール低級アルキルまたはフェニル、

R_2 および R_3 は、各々独立して非置換または少

なくとも1つの置換基で置換された低級アルキル、アリール低級アルキルまたはフェニル、または水素、

nは1~4を意味する。

本発明は組成物中の前記化合物を医薬上許容される投与形で使用することを包含する。適当な置換基を用いた場合、本発明にはまた医薬上許容される付加塩が包含される。さらに、医薬上許容される形態の本発明の化合物またはその付加塩を有効量投与することによっててんかん、神経性不安、精神病、不眠症および他の関連する中枢神経系疾患の優れた治療法を提供することができる。

本発明に従えば、抗痙攣剤化合物は式[I]で示される。これらの化合物は医薬組成物中に配合することができ、てんかんおよび関連する中枢神経系の疾患、例えば不安、精神病および不眠症の治療に使用される。

置換基のアルキル基の例は炭素数1~6の低級アルキルで、直鎖または分枝鎖であってよい。これらの基にはメチル、エチル、プロピル、イソブ

リール基が少なくとも1つの電子吸引基または少なくとも1つの電子供与基を有するものである。本発明の最も好ましい化合物は式：



[式中、Aは前記したものから選ばれる1~3つの置換基を意味する。]

R₁およびR₂のアルキル基は、アリールアルキル基のアルキル部分を含め、また非置換または1つ以上の置換基で置換することができる。これら置換基は前記したような電子吸引基または電子供与基として特徴付けることができる。

本発明の好ましい化合物はnが1である化合物であるが、ジ-、トリ-およびテトラペプチドも使用することができる。

本発明の化合物は1つ以上の不斉炭素原子を含有し、ラセミ体および光学活性形として存在することができる。置換基により、本発明の化合物は付加塩をも形成することができる。これらの形は、

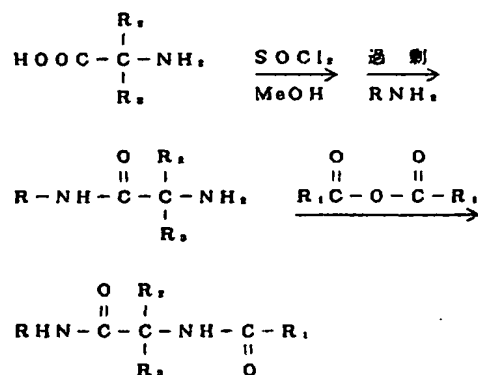
ロピル、ブチル、イソブチル、ヒ-ブチル、アミル、ヘキシル等が包含される。

アリール低級アルキル基には、例えばベンジル、フェネチル、フェンプロピル、フェンイソプロピル、フェンブチル等、ジフェニルメチル、1,1-ジフェニルエチル、1,2-ジフェニルエチル等が包含される。

フェニルおよびアリールアルキル基、例えばベンジルは1つ以上の置換基を有することができ、これは、ハロゲン(ブロモ、フルオロ、クロロ、アイオド等)、ニトロ、アシル、カルボキシ、カルボキシアルコキシ、カルボキシアミド、シアノ、チオール、スルフィド、例えばメチオニン、ジスルフィド、ヘテロ環、グアニジン等のような電子吸引基またはアルコキシ(メトキシ、エトキシ等)、アルキル、アミノ、置換アミノ、フェノキシ、置換フェノキシ等のような電子供与基のいずれかとして特徴付けることができる。さらに加えて、本発明は前記した基から選ばれる置換基の任意の組合わせを包含する。本発明の好ましい化合物はア

全て本発明に包含されるものである。

本発明の化合物は通常のアミド-形成反応によって製造される。つぎの反応工程図は本発明の化合物の製造に使用することができる方法の例示である。



いずれもの有機反応におけるように、メタノール、エタノール、プロパノール、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒を

用いることができる。反応は、通常室温付近で行なわれるが、0℃～反応混合物の還流温度までの温度を使用できる。

明らかなごとく、本発明の化合物は立体異性体形として存在し、得られた生成物は異性体混合物とすることができ、これは分割することができる。別法として、特定の異性体を出発化合物として選択することにより、好ましい立体異性体を製造することができる。

本発明の治療用組成物中の活性成分および化合物は、1日当たり、約10～約100mg/体重1kg範囲の量を投与すると優れた抗菌剤活性を示す。最適な結果のための好ましい投与量は1日当たり、約20～約50mg/体重1kgとすることができ、体重約70kgの患者について全量で約1.0～約3.0gの活性化化合物を24時間の間に投与するような投与単位を用いる。この投与法は最適な治療反応が得られるように調節することができ、好ましくは各投与ごとに約600mgの投与量で1日3回投与する。例えば、1日に数回に分けた用

本発明の好ましい組成物または調製物は経口投与単位が約5～1000mgの活性化物を含有するように製造される。

錠剤、トローチ、ピル、カプセル等はつぎのような成分も含有することができる。トラガカントガム、アカシア、トウモロコシ澱粉またはゼラチンのような結合剤、リン酸二カルシウムのような賦形剤、トウモロコシ澱粉、馬鈴薯澱粉、アルギン酸などのような崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤、ショ糖、乳糖またはサッカリンのような甘味剤、ペパーミント、ウインターグリーン・オイルまたはチェリー・フレーバーのようなフレーバーを加えることができる。投与単位形がカプセルの場合、これらの成分に加え、液体担体を含有することもできる。他の種々の物質を被覆または投与単位の物理的形状を修飾するために存在させることができる。例えば、錠剤、ピルまたはカプセルはシェラック、糖または両方で被覆できる。シロップまたはエリキシルは活性化合、甘味剤としての糖、保存剤としてのメチル

量を投与することができるか、また緊急な治療状況により示されたように用量を段階的に減少させることもできる。明確な実利的な利点は活性化化合物を経口、静脈内(水溶性)の場合、筋肉内または皮下経路によるような常法で投与することができる。

活性化化合物は、例えば不活性希釈剤または同化食用担体と共に経口投与することができ、ハードまたはソフトシェルゼラチンカプセル中に含有させるか、錠剤に圧縮するか、または食事の食物と共に直接配合することもできる。経口治療投与については、活性化化合物は賦形剤と配合し、経口摂取用錠剤、パッカル剤、トローチ、カプセル、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ、ウェーファース等の形で使用される。かかる組成物および調製物は少なくとも1%の活性化を含有すべきである。組成物および調製物中の割合は、もちろん単位重量の約5～約80%と都合よく変化させることができる。かかる治療に有用な組成物中の活性化化合物の量は適当な投与が得られるようなものである。

およびプロピルパラベン、着色剤およびチェリーまたはオレンジ・フレーバーのようなフレーバーを含有することができる。もちろん、いずれの投与単位形を製造するにしても、用いる物質は全て製薬的に純粋で、用いる量は実用的に非毒性量であるべきである。加えて、該活性化化合物は徐放性調製剤および処方に配合できる。

該活性化化合物はまた非経口的もしくは腹腔内投与できる。グリセロール、液体ポリエチレングリコール、その混合物および油中で分散液も製造できる。通常の貯蔵および使用条件下では、これらの調製剤は微生物の増殖を防ぐための保存剤を含有する。

注射用に適した製剤には滅菌水溶液(水溶性である場合)または分散液およびこれらの用時調製の滅菌粉末が包含される。いずれの場合にも、製剤は滅菌されなければならない、また、注射器で容易に注射できる程度の流動性でなければならない。さらに、製造および貯蔵条件下で安定でなければならない、細菌や真菌のような微生物の汚染作

用から獲られなければならない。担体は溶媒または分散媒とすることができ、例えば、水、エタノール、多価アルコール(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど)、これらの適当な混合物および植物油が包含される。例えば、レシチンのようなコーティングを用いることにより、また、分散液の場合は必要な粒子サイズを維持することにより、さらに、界面活性剤の使用により、適当な流動性を維持できる。微生物の作用の防止は種々の抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサールなどで行なうことができる。多くの場合、等張剤、例えば、糖または塩化ナトリウムを含有させることが好ましい。注射用組成物の吸収延長は組成物中に吸収を遅延させる物質、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを用いることにより行なうことができる。

滅菌注射液は必要量の活性化合物を適当な溶媒中で必要に応じて、前記のような他の種々の成分

した物理的に分離した単位を意味し、各単位は所望の治療効果を生じるように計算した予め定められた量の活性成分と必要な医薬担体を含有する。本発明の新規投与単位形の詳細は、(a)活性成分に特有の特徴および達成すべき具体的な治療効果および(b)本明細書に記載した症状を有する患者の治療用の活性物質を処方するに際しての当該分野における固有の制限に基づいて決定される。

都合よく、かつ有効な投与のために、主活性成分を適当な医薬上許容される担体と前記した投与単位形で有効量混合する。単位投与形は、例えば約5〜約1000mg範囲の量の主活性成分を含有することができ、約250〜約750mgが好ましい。比率で示せば、活性化合物は一般的には約10〜約750mg/担体1mlで存在する。補佐活性成分を含有する組成物の場合、その量は該成分の有効な量および投与法を参考にして決められる。

実施例および薬理実験

つぎに、実施例および薬理実験を挙げて本発明および本発明の他の目的をさらに詳しく説明する。

と合し、ついで、滅菌濾過することにより製造できる。一般に、分散液は種々には滅菌された活性成分を、基礎分散媒および前記したような必要な他の成分を含有する滅菌担体と合することにより製造される。滅菌注射液調製用の滅菌粉末の場合、好ましい製造法は、活性成分と他の所望の成分の、予め滅菌濾過した溶液からそれらの粉末を製造する真空乾燥法および凍結乾燥法である。

本明細書で用いる「医薬上許容される担体」なる語には、分散媒、コーティング、抗菌および抗真菌剤、等張および吸収遅延剤などの何れかおよび全部が包含される。医薬活性物質についての、かかる媒体および薬剤の使用は当該分野で公知である。該活性成分と相いれない場合を除いて、任意の通常の媒体および薬剤が使用される。補足の活性成分も組成物に配合することができる。

非経口投与用組成物を投与単位形に処方することが、投与の容易さ、投与量の均一性から特に有利である。本明細書で用いる「投与単位形」なる語は治療すべき哺乳類患者に1回に投与するのに適

実施例 I

一般的な方法

融点はトーマス・フーパー(Thomas-Hoover)融点装置で測定した(未補正)。赤外スペクトル(IR)はベックマン(Beckman)IR-4250分光光度計で行ない、1601cm⁻¹吸収帯のポリスチレンに対し検定した。吸収値は波数(cm⁻¹)で示した。プロトン核磁気共鳴(¹H NMR)はバリアン・アソシエート・モデル(Varian Associates Models)T-60およびFT-80A NMRスペクトロメーターで記録した。炭素-核磁気共鳴(¹³C NMR)スペクトルはバリアン・アソシエート・モデルFT-80A装置で実験した。化学シフトはMe₄Siに対するppm(δ値)で、カップリング定数(J値)はヘルツで示した。マスマスペクトルデータはヒューレット-パッカード(Hewlett-Packard)5930ガスクロマトグラフィー-マスマスペクトロメーターにより70eVのイオン化電圧で得た。高分解能(EI法)マスマスペクトルは化学科のDr. ジェームス・ハドソン(James

Hudson)(オースチンのテキサス大学)がCEC 2
1-110Bダブルフォーカシング(double-
focusing)磁気セクタースペクトロメーター(70
eV)で行なったものである。元素分析値はスパン
グ・マイクロアナリティカル・ラボラトリ、イ
ーグル・ハーバー、MI(Speng Microanalytical
Laboratories, Eagle Harbor)で得た。

溶媒および反応体は特に断らない限りさらに精
製することなく最高の市販グレードのものを用い
た。無水の反応は全て窒素雰囲気下で実施し、ガ
ラス器具類は全て使用前に乾燥した。

N-アセチル-D,L-アラニン-N'-ベンジ ルアミドの製造

無水酢酸2.20g(0.022モル)をD,L-ア
ラニン-N-ベンジルアミド3.80g(0.021
モル)の塩化メチレン溶液30mlにゆっくり加え、
室温で3時間攪拌した。ついで、混合物を水15
ml、1%水性NaOH15mlおよび水15mlで連
続的に洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空中で濃
縮した。残液をCH₂Cl₂から再結晶させた。

リモル)に滴下し、室温で1.5時間攪拌した。こ
の間に、多量の白色沈殿物が形成した。この物質
を濾取し、真空中で乾燥し、無水アルコールから
再結晶させた。

収量: 2.00g(49%)

融点: 232~235℃(分解)

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 1.89(s, 3H),
2.58(d, J=4.6 Hz, 3H), 5.42(d,
J=8.1 Hz, 1H), 7.35(s, 5H), 8.
18(br q, J=4.2 Hz, 1H), 8.47(d,
J=8.1 Hz, 1H).

¹³C NMR(DMSO-d₆): 22.4, 25.5,
56.3, 127.1, 127.3, 128.1,
139.0, 168.9, 170.3 ppm.

IR(KBr) 3310, 1645 cm⁻¹

マススペクトル(CI法), m/e: 207(P+1).

分子式(C₁₁H₁₄N₂O₃)C₁₁H₁₄N₂O₃

N-アセチルグリシン-N-ベンジルアミドの 製造

D,L-アミノ酸アミド11ミリモルをジクロ

ロメタン 2.50g(54%)

融点: 139~241℃

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 1.22(d, J=
7.1 Hz, 3H), 1.84(s, 3H), 4.0
4-4.50(m, 3H), 7.26(s, 5H), 8.
11(br d, J=7.3 Hz, 1H), 8.42
(br t, J=6 Hz, 1H).

¹³C NMR(DMSO-d₆): 18.2, 22.4,
41.9, 48.2, 126.5, 126.9,
128.1, 139.4, 168.9, 172.
4 ppm.

IR(CHCl₃) 3440, 3300, 300
5, 1660, 1515 cm⁻¹.

マススペクトル(CI法), m/e: 221(P+1)

; 分子量220.1208

(計算値(C₁₁H₁₄N₂O₃)220.1212).

N-アセチル-D,L-フェニルグリシン-N' -メチルアミドの製造

無水酢酸2.90g(28ミリモル)をD,L-フェ
ニルグリシン-N-メチルアミド3.4g(20ミ

ロメタン15mlに溶解し、ついで無水酢酸1.2
3g(1.4ml, 12ミリモル)を滴下した。溶液を
室温で4~6時間攪拌し、ついで濃縮乾燥した。
残液をクロロホルム/ヘキサンから再結晶させた。

収量: 1.84g(81%)

融点: 140~142℃

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 1.88(s, 3H),
3.74(d, J=5.3 Hz, 2H), 4.30(d,
J=5.1 Hz, 2H), 7.27(s, 5H),
8.37(s, 1H), 8.75(s, 1H).

¹³C NMR(DMSO-d₆): 22.5, 42.0,
42.5, 126.6, 127.1(2C), 12
8.1(2C), 139.3, 169.0, 16
9.6 ppm.

IR(KBr): 3060, 1655, 1640,
1560, 1535, 1450, 1300,
740, 710 cm⁻¹.

マススペクトル, m/e(相対強度): 147(12),

106(100), 91(75), 73(50).

元素分析値

計算値(C₁₁H₁₁N₂O₂)

64.05% C; 6.86% H; 13.58% N.

実測値

64.03% C; 6.79% H; 13.61% N.

N-アセチル-D,L-バリン-N-ベンジルアミドの製造

D,L-アミノ酸アミド11ミリモルをジクロロメタン15mlに溶解し、ついで無水酢酸1.23g(1.40ml、12ミリモル)を滴下した。溶液を室温で4~6時間攪拌し、ついで濃縮乾固した。残渣をクロロホルム/ヘキサンから再結晶させた。

収量: 2.35g(86%)

融点: 192~193℃

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 0.83(d, J=6.7 Hz, 6H), 1.87(s, 3H), 1.73-2.09(m, 1H), 4.11(d, J=8.9 Hz, 1H), 4.27(d, J=5.9 Hz, 2H), 7.26(s, 5H), 7.89(d, J=8.8 Hz, 1

D,L-アミノ酸アミド11ミリモルをジクロロメタン15mlに溶解し、ついで無水酢酸1.23g(1.40ml、12ミリモル)を滴下した。溶液を室温で4~6時間攪拌し、ついで濃縮乾固した。残渣をクロロホルム/ヘキサンから再結晶させた。

収量: 2.05g(68%)

融点: 202~203℃

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 1.91(s, 3H), 4.27(d, J=5.6 Hz, 2H), 5.50(d, J=7.9 Hz, 1H), 7.21(s, 5H), 7.36(s, 5H), 8.38-8.86(m, 2H).

¹³C NMR(DMSO-d₆): 22.8, 42.0, 66.3, 126.6(2C), 127.0, 127.1(2C), 127.4(2C), 128.1(2C), 138.9, 139.0, 168.9, 169.9ppm.

IR(KBr): 3020, 1655, 1580, 1530, 1450, 1265, 745, 690 cm⁻¹.

マススペクトル, m/e: (相対強度): 288(2

H), 8.84(l, J=5.8 Hz, 1H).

¹³C NMR(DMSO-d₆): 18.1, 19.2, 22.4, 30.2, 41.9, 57.8, 12

6.6, 127.1(2C), 128.1(2C),

139.4, 169.2, 171.1 ppm.

IR(KBr) 1620, 1540, 1530, 1

450, 1380, 1290, 745, 690 cm⁻¹.

マススペクトル, m/e: (相対強度): 142(16), 114(43), 106(29), 91(57), 72(100), 55(29).

元素分析値

計算値(C₁₁H₁₁N₂O₂)

67.70% C; 8.13% H; 11.28% N.

実測値

67.58% C; 8.05% H; 11.10% N.

N-アセチル-D,L-フェニルグリシン-N-ベンジルアミドの製造

0), 264(21), 149(100), 131(20), 118(34), 106(92), 91(70), 79(56), 77(54), 65(45), 51(37).

元素分析値

計算値(C₁₇H₁₇N₂O₂)

72.31% C; 6.44% H; 9.92% N.

実測値

72.49% C; 6.47% H; 9.89% N.

N-アセチル-D,L-アラニン-N-(3-メトキシ)ベンジルアミドの製造

D,L-アミノ酸アミド11ミリモルをジクロロメタン15mlに溶解し、ついで無水酢酸1.23g(1.40ml、12ミリモル)を滴下した。溶液を室温で4~6時間攪拌し、ついで濃縮乾固した。残渣をクロロホルム/ヘキサンから再結晶させた。

収量: 0.47g(17%)

融点: 112~115℃

¹H NMR(DMSO-d₆): δ 1.23(d, J=7.1 Hz, 3H), 1.85(s, 3H), 3.73(s

.3 H), 3.99-4.48 (m, 1 H), 4.25 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 6.58-7.35 (m, 4 H), 8.05 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 8.35 (t, J = 6.0 Hz, 1 H)
¹³C NMR (DMSO-d₆): 18.1, 22.5, 41.8, 48.3, 54.9, 112.2, 112.8, 119.0, 129.2, 141.0, 159.3, 169.0, 172.4 ppm.
 IR (KBr): 3270, 3065, 1625, 1580, 1450, 1260, 1150, 1095, 900, 775, 700, 690 cm⁻¹.

元素分析値

計算値(C₁₆H₁₆N₂O₂)

62.37% C; 7.26% H; 11.19% N.

実測値

62.29% C; 7.13% H; 11.08% N.

N-トリメチルアセチル-D,L-アラニン

39.4, 172.5, 177.1 ppm.
 IR (KBr): 3300, 3035, 1645, 1530, 1455, 1250, 745, 695 cm⁻¹.

元素分析値

計算値(C₁₀H₁₄N₂O₂)

68.66% C; 8.47% H; 10.68% N.

実測値

68.91% C; 8.14% H; 10.61% N.

N-アセチル-D,L-メチオニン-N-ベンジルアミドの製造

N-アセチル-D,L-メチオニン4.78g(25ミリモル)をアセトニトリル75mlと合し、混合物を氷/食塩水浴(-5℃)中に入れた。トリエチルアミン2.53g(3.48ml, 25ミリモル)、ついでクロロギ酸エチル2.71g(2.39ml, 25ミリモル)を滴下した。蒸気は、全て混合の温度が0℃以上に上昇しないようにゆっくり加え

N-ベンジルアミドの製造

D,L-アラニン-N-ベンジルアミド2.45g(13.75ミリモル)をジクロロメタン20mlに溶解し、イソ酪酸無水物2.17g(2.28ml, 13.75ミリモル)を滴下した。溶液を室温で1時間攪拌し、ついで18時間加熱還流した。室温まで冷却した後、溶液を濃縮乾固し、固体残物をベンゼン/石油エーテル(30~60℃)から再結晶させた。

収量: 1.37g(40%)

融点: 123~124℃

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.12 (s, 9 H), 1.27 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 4.23-4.42 (m, 1 H), 4.31 (d, J = 5.4 Hz, 2 H), 7.23-7.30 (m, 5 H), 7.88 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 8.26 (t, J = 5.5 Hz, 1 H).

¹³C NMR (DMSO-d₆): 18.1, 27.2 (3 C), 37.9, 42.0, 48.4, 126, 6.127.0 (2 C), 128.2 (2 C), 1

た。ついで、混合物を-5℃で20分間攪拌した。アセトニトリル5ml中のベンジルアミン3.00g(8.06ml, 28ミリモル)を滴下し、混合物を-5℃で1時間、ついで室温で18時間攪拌した。

混合物を濾過し、白色沈殿物を集め、真空下で乾燥し、所望の生成物として同定した (¹H NMRおよび¹³C NMR分析)。濾液を真空下で濃縮し、残液を加熱テトラヒドロフラン50mlと合し、フリーザーで3時間冷却すると、白色沈殿物が形成した。混合物を濾過し、沈殿物を集め、真空下で乾燥し、トリエチルアンモニウムハイドロクロライド(文献値、融点254℃)として同定した。

テトラヒドロフランを含有する後者の濾液を真空下で濃縮し、得られた残液をフラッシュ・カラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製した。白色固体(R_f = 0.50、酢酸エチル)を単離し、所望の生成物として同定した (¹H NMRおよび¹³C NMR分析)。N-アセチル-D,L-メチオニン-N-ベンジルアミドとして同定された2つの固体を合し、ベンゼン/石油エーテル(30

～60℃)から再結晶させた。

収量: 2.98g(43%)

融点: 134～135℃

^1H NMR(DMSO- d_6): δ 1.69–1.94 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.29–2.59 (m, 2H), 4.10–4.53 (m, 1H), 4.29 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.26 (s, 5H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.47 (t, J = 6.0 Hz, 1H).

^{13}C NMR(DMSO- d_6): 14.6, 22.5, 29.7, 31.8, 42.0, 52.0, 126.6, 127.0 (2C), 128.2 (2C), 139.4, 169.5, 171.4 ppm.

IR(KBr): 3280, 1630, 1545, 1385, 1290, 750, 700 cm^{-1} .

元素分析値

計算値($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$)

59.96% C; 7.20% H; 9.99% N.

実測値

した。融点253～257℃。濾液を真空下で濃縮し、得られた黄色固体をクロロホルム/ジエチルエーテルから再結晶させた。

収量: 3.22g(54%)

融点: 120～121℃

^1H NMR(DMSO- d_6): δ 1.27 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.90 (s, 3H), 4.23–4.41 (m, 1H), 4.33 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.05–7.37 (m, 4H), 8.19 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.53 (t, J = 6.1 Hz, 1H).

^{13}C NMR(DMSO- d_6): 17.9, 22.4, 41.5, 48.5, 113.3 (d, J = 24.4 Hz), 113.5 (d, J = 21.7 Hz), 122.8, 130.1 (d, J = 7.9 Hz), 142.4 (d, J = 7.4 Hz), 162.3 (d, J = 243.6 Hz), 189.8, 172.8.

IR(KBr): 3280, 1645, 1545, 1450, 745, 680.

マスペクトル, m/e (相対強度): 238(18),

60.02% C; 7.14% H; 9.91% N.

N-アセチル-アラニン-N'-3-フルオロ-ベンジルアミドの製造

N-アセチル-アラニン3.28g(25ミリモル)をアセトニトリル100mlと合し、混合物を氷/食塩水浴(–5℃)中に入れた。トリエチルアミン2.53g(3.5ml, 25ミリモル)を滴下し、ついでクロロギ酸エチル2.71g(2.40ml, 25ミリモル)を加えた。添加は全て混合物の温度が0℃以上に上昇しないようにゆっくりと加えた。ついで、混合物を–5℃で20分間攪拌した。3-フルオロ-ベンジルアミン3.58g(28ミリモル, 5ml)およびアセトニトリルを滴下し、–5℃で1時間、ついで室温で18時間攪拌した。この間に、反応混合は均一になった。

溶液を真空下で濃縮し、残渣を加熱テトラヒドロフラン100mlと合し、フリーザーで3時間冷却すると白色沈殿物が形成された。混合物を濾過し、沈殿物を集め、真空下で乾燥し、エチルアンモニウムハイドロクロライド3.51gとして同定

151(22), 124(49), 114(47), 109(100), 87(76), 72(27).

元素分析値

計算値

68.40% C; 6.80% H; 11.76% N.

実測値

60.55% C; 6.32% H; 11.71% N.

薬理実験

雄性カーワーズ-ファーム(Carworth Farms)Hol.マウスを用い、以下に示す化合物を抗腫瘍剤活性についてテストした。

N-アセチル-D,L-アラニン-N'-ベンジルアミド、

N-アセチル-D,L-フェニルグリシン-N'-メチルアミド、

N-アセチルグリシン-N-ベンジルアミド、

N-アセチル-D,L-バリン-N-ベンジルアミド、

N-アセチル-D,L-フェニルグリシン-N-ベンジルアミド、

N-アセチル-D,L-アラニン-N-(3-メトキシ)-ベンジルアミド、

N-トリメチルアセチル-D,L-アラニン-N-ベンジルアミド、

N-アセチル-D,L-メチオニン-N-ベンジルアミド、

N-アセチル-アラニン-N'-3-フルオロ-ベンジルアミド

これらの化合物を4つの用量レベル(30、100、300および800mg)で投与し、フェニトイン、メフェニトインおよびフェナセミドと比較した(第1表参照)。電気ショックまたはベンチレンテトラゾールのいずれかにより、発作を人工的に誘発させた。最大電気ショック発作(MES)は、60サイクルの交流による50mAの強度(最小電気ショック発作の誘発に必要な強度の5~7倍)を0.2秒間角電極により通して誘発させた。電極の適用前に、0.9%食塩水を目に滴下して

動物について行ない、他方Toxテストについては4匹のマウスを用いた。第1表に各化合物のメジアン有効用量(ED₅₀)およびメジアン毒性用量(TD₅₀)の評価を記載した。マウスを種々の用量の抗痙攣剤でテストして完全な防護(または毒性)限界および非防護(または非毒性)限界ならびにこれらの限界間の3つのポイントを測定した。メジアン有効用量(ED₅₀)は動物の50%に所望の効果が生じるような用量と定義する。メジアン毒性用量(TD₅₀)は50%の動物が最小神経毒性の徴候を示す用量である。

30mg/kg以下の用量では、動物は全く抗痙攣性を示さなかった。さらに重要なことには、N-アセチル-D,L-アラニン-N'-ベンジルアミド、DおよびL異性体およびN-アセチル-D,L-フェニルグリシン-N'-ベンジルアミドの用量効果挙動を前記した方法を用い、種々の用量レベルの投与により、各投与8匹のマウスを通常の処理を施して評価した。第1表に示すごとく、N-アセチル-D,L-アラニン-N'-ベンジル

動物の死亡を防止した。このテストにおける防護は発作の要素である後肢の強直性の伸張がなくならないものと定義される。皮下ベンチレンテトラゾール(メトラゾール(商標))発作限界値テスト(scMet)を、後部正中線における0.5%溶液でのベンチレンテトラゾール85mg/kgの皮下投与として行なった。このベンチレンテトラゾールの量は95%以上のマウスの発作が生じるような量である。動物を30分間観察した。防護は限界値発作(少なくとも5秒間の間代性痙攣の単一のエピソード)さえも観察されないものと定義する。強制的または自発的な運動活性に対する該化合物の効果をロートロッド(Rotorod)テスト(Tox)によりマウスを用いて評価した。薬剤投与後、動物を6rpmで回転する直径1インチのナールド・プラスチック・ロッド(knurled plastic rod)上に置いた。正常マウスはこの速度で回転するロッド上に無限に留まることができる。動物が該ロッド上に1分間留まることができないことを神経毒性と定義する。MESおよびscMetテストを1匹の

アミドはほぼ同一の毒性レベルでフェナセミドよりもより強力な抗痙攣活性を有することが判明した。

第1表
メジアン有効用量の比較

化 合 物	Tox TD ₅₀ mg/kg	MES ED ₅₀ mg/kg	scMet ED ₅₀ mg/kg
N-アセチル-D,L-アラニン-N'-ベンジルアミド	454 (417~501)*	77 (67~89)*	測定不能
N-アセチル-D-アラニン-N'-ベンジルアミド	214 (148~282)*	55 (50~60)*	55 (42~67)*
N-アセチル-L-アラニン-N'-ベンジルアミド	841 (691~594)*	548 (463~741)*	測定不能
N-アセチル-D,L-フェニルグリシン-N'-ベンジルアミド	97 (80~118)*	20 (17~24)	測定不能
フェニトイン	66	10	有効ではない
メフェニトイン	154	81	81
フェナセミド	421 (227~549)*	87 (74~100)*	116 (71~150)*

95%信頼区間

特開昭61-200950 (13)

手続補正書 (自 発)

昭和 61 年 3 月 27 日

特許庁長官 殿

以上のごとく、本発明の好ましい具体例を記載してきたが、当業者に明らかなごとく、本発明の範囲を逸脱しない限り、種々の変形例も本発明に包含される。

特許出願人 リサーチ・コーポレーション

代理人 弁理士 青山 稔 ほか1名

1. 事件の表示

昭和 61 年特許願第 31742 号

2. 発明の名称

アミノ酸誘導体抗癌剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 アメリカ合衆国ニューヨーク、ニューヨーク、
ブロードウェイ 25、スイート 853

名称 リサーチ・コーポレーション

4. 代理人

住所 大阪府大阪市東区本町2-10 本町ビル内

氏名 弁理士 (6214) 青山 稔 ほか 1 名

5. 補正命令の日付 : 自 発

6. 補正の対象 : 委任状および同訳文、願書の特許出願人の欄並びに明細書の序言(内容に変更なし)

7. 補正の内容 : 別紙の通り。

万
事
安
心

